

**PENGARUH PERASAN DAGING BUAH SEGAR MAHKOTA
DEWA (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl) TERHADAP
PENURUNAN GLUKOSA DARAH KELINCI JANTAN
NEW ZEALAND YANG DIBERI TOLERANSI
GLUKOSA ORAL**

SKRIPSI



Oleh :

**DYAH WULANDARI
K 100 050 218**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA**

2009

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Jumlah penderita penyakit Diabetes Mellitus (DM) akhir-akhir ini menunjukkan kenaikan yang bermakna di seluruh dunia. Perubahan gaya hidup seperti pola makan dan berkurangnya aktivitas fisik dianggap sebagai faktor-faktor penyebab terpenting. Jumlah kasus DM di Amerika telah meningkat dari 8,9% menjadi 12,3% antara tahun 1976-1994. Enam belas juta diantaranya yaitu sekitar 6% adalah penderita DM tipe 2. Dari penelitian terakhir yang dilakukan di Jakarta, dilaporkan bahwa prevalensi diabetes di daerah perkotaan adalah 5,7% (Karyadi, 2006).

Pengaturan pola hidup seawal mungkin bagi setiap penderita merupakan dasar yang paling utama dalam program pengobatan penyakit diabetes mellitus. Pola hidup diabetes yang benar meliputi berbagai aspek yaitu pengaturan makan atau diet, olah raga maupun latihan fisik. Konsumsi tablet hipoglikemik oral maupun suntikan insulin. Berbagai komponen dalam pengaturan pola hidup tersebut bertujuan mengendalikan kadar glukosa dan lemak menjadi satu atau mendekati normal sehingga penyempitan pembuluh darah yang akan mengakibatkan kerusakan organ-organ tubuh dapat dicegah (Darmono, 2007).

Masyarakat kita telah mengembangkan penggunaan pengobatan tradisional yang dapat dimanfaatkan sebagai pencegah maupun obat yang dapat dikombinasi atau bahkan menggantikan obat-obatan modern, meski alasan ilmiahnya kurang

dipahami (Santoso dan Saryono, 2006). Obat tradisional merupakan obat bebas sehingga dapat diperoleh dengan mudah tanpa resep dokter. Selain itu efek samping obat tradisional lebih kecil dibandingkan dengan obat-obat kimia atau sintetis (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991).

Mahkota dewa merupakan tanaman asli Indonesia. Di habitat aslinya, Papua, tanaman ini bisa dijadikan tanaman hias. Sampai saat ini banyak penyakit yang berhasil disembuhkan dengan mahkota dewa. Beberapa penyakit berat (seperti sakit lever, kanker, sakit jantung, kencing manis, asam urat, reumatik, sakit ginjal, tekanan darah tinggi, lemah syahwat dan ketagihan narkoba) dan penyakit ringan (seperti eksim, jerawat dan luka gigitan serangga) bisa disembuhkan dengan tanaman ini. Mahkota dewa bisa digunakan sebagai obat dalam dengan cara dimakan atau diminum dan sebagai obat luar dengan cara dioleskan atau dilulurkan (Harmanto, 2004).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Balle (2002) diperoleh hasil bahwa ekstrak etanol 70% simplisia daging buah mahkota dewa tidak memiliki efek hipoglikemik yang bermakna secara statistik terhadap kontrol negatif baik pada tikus normal maupun pada tikus yang diberi beban glukosa. Peneliti mencoba untuk melakukan penelitian ini kembali karena ada kemungkinan bahwa penyebab hilangnya efek hipoglikemik buah mahkota dewa tersebut adalah jumlah zat aktif dalam ekstrak simplisia yang digunakan tidak sebesar jumlah zat aktif dalam sediaan dari buah segar. Kemungkinan yang lain yaitu zat aktif telah berkurang pada proses-proses penyiapan ekstrak seperti pembuatan simplisia dari buah segar, penyarian, pengeringan ekstrak dan penyimpanan ekstrak.

Untuk itu dilakukan penelitian terhadap perasan buah segar mahkota dewa. Diharapkan zat aktif yang terkandung dalam buah segar mahkota dewa mampu menurunkan kadar glukosa dalam darah pada kelinci jantan New Zealand.

B. PERUMUSAN MASALAH

1. Apakah perasan buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah pada kelinci jantan New Zealand yang diberi toleransi glukosa oral?
2. Berapa dosis perasan yang mampu menurunkan kadar glukosa darah pada kelinci jantan New Zealand yang diberi toleransi glukosa oral?

C. TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah perasan buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) mampu menurunkan kadar glukosa darah pada kelinci jantan New Zealand yang diberi toleransi glukosa oral dengan metode enzim GOD-PAP.

D. TINJAUAN PUSTAKA

1. Tanaman Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.)

a. Sistematika Mahkota Dewa

Divisi : *Spermatophyta*

Sub divisi : *Angiospermae*

Kelas : *Dicotyledoneae*

Bangsa : *Thymalaeales*
 Suku : *Tymelaeaceae*
 Marga : *Phaleria*
 Jenis : *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl.

b. Sinonim dan nama daerah

Sinonim dari buah mahkota dewa adalah *Phaleria papuana warb. Var. Wichnanni* (Val.) Back. Di Sumatera buah mahkota dewa sering disebut buah Simalakama sedangkan di Jawa dikenal dengan sebutan buah makutadewa.

c. Bagian yang digunakan

Daun dan kulit buah dalam keadaan segar atau setelah dikeringkan (Anonim^a, 2008).

d. Morfologi tanaman

Tanaman mahkota dewa tumbuh di daerah dengan ketinggian antara 10 – 1.200 m di atas permukaan laut (dpl). Akan tetapi, pertumbuhan terbaiknya pada daerah dengan ketinggian 10 – 1.000 m dpl.

Tanaman perdu ini memiliki tinggi sekitar 1,5–2,5 m. Batangnya berdiameter sekitar 15 cm dengan jumlah cabang cukup banyak, warna kulit batang coklat kehijauan sedangkan batang kayu berwarna putih. Daunnya berwarna hijau dan saat tua warna berubah menjadi lebih gelap. Daun mahkota dewa merupakan daun tunggal berukuran panjang 4-7 cm dan lebar 3-5 cm. Warna kulit buah saat masih muda hijau, setelah tua berwarna merah dengan ketebalan sekitar 0,5- 1 mm. Bunga mahkota dewa berwarna putih. Bentuk bunga seperti

terompet dengan ukuran sebesar bunga pohon cengkeh. Bunganya termasuk bunga majemuk yang tersusun dalam kelompok 2-4 bunga (Harmanto, 2004).

e. Kandungan kimia

Komposisi kimia getahnya terdiri atas *toluquinone*, *ethylquinone*, asam oktanoat, *1-nonene*, *1-undecene*, *1-pentadecene*, *1-heptadene*, 6-alkil, *1-4 naphthoquinone*. Senyawa tersebut berfungsi sebagai antiinsekta terutama terhadap kumbang terebrinoid. Adapun kandungan buah mahkota dewa terdiri dari golongan akloloid, tanin, flavonoid, fenol, saponin, lignan, minyak atsiri dan sterol (Harmanto, 2004).

Senyawa lignan baru yang terdapat pada ekstrak daging buah mahkota dewa berfungsi sebagai antikanker dan antioksidan. Mahkota dewa juga mengandung zat hipoglikemik sebagai obat penyakit diabetes, hepatoprotektor sebagai obat penyakit hepatitis, antirematik dan antiradang/inflamasi. Sementara minyak atsiri yang dikandung mahkota dewa berkhasiat sebagai obat antikejang dan anastesi. Selain itu, tanin pada mahkota dewa berfungsi sebagai antitumor (Harmanto, 2004).

f. Kegunaan

Buah mahkota dewa mengandung beberapa zat aktif seperti:

- 1) Alkaloid, bersifat detoksifikasi yang dapat menetralisir racun di dalam tubuh
- 2) Saponin, yang bermanfaat untuk : sumber antibakteri dan antivirus, meningkatkan sistem kekebalan tubuh, meningkatkan vitalitas, mengurangi kadar gula dalam darah, dan mengurangi penggumpalan darah

- 3) Flavonoid, yang bermanfaat untuk: melancarkan peredaran darah ke seluruh tubuh dan mencegah terjadinya penyumbatan pada pembuluh darah, mengurangi kandungan kolesterol serta mengurangi lemak pada dinding pembuluh darah, mengurangi kadar resiko penyakit jantung koroner, mengandung berbagai antioksidan, dan membantu mengurangi rasa sakit jika terjadi pendarahan atau pembengkakan
- 4) Polifenol, berfungsi sebagai antihistamin (antialergi)

(Anonim^b, 2008)

2. Toleransi Glukosa

Respon tubuh terhadap influks glukosa diet dimonitor untuk menentukan toleransi glukosa. Toleran atau tidak ditentukan oleh tingkat kesanggupan untuk menghilangkan kelebihan glukosa dalam darah. Toleransi glukosa biasanya diukur dengan mengikuti konsentrasi glukosa darah dalam 15 menit sampai 2 atau 3 jam setelah pemberian glukosa per oral sebanyak 50-100 g setelah dipuasakan semalam. Bentuk kurva yang dihasilkan ditentukan oleh:

- a. Kapasitas tubuh mensekresi insulin yang cukup
- b. Ketersediaan faktor-faktor nutrisi lain yang dibutuhkan untuk pengikatan insulin dan kerjanya
- c. Tingkat katabolisme insulin
- d. Ada tidaknya antagonis insulin
- e. Ada atau tidak terbebasnya faktor-faktor penghambat regulasi (*counterregulator*) seperti glukagon, yang akan menghambat penurunan glukosa darah jika kerja insulin belum selesai.

Gangguan-gangguan dalam lintasan kerja insulin, dari proses sintesisnya sampai terikat (bereaksi) dan terdegradasinya akan mengubah toleransi glukosa (Linder, 1992).

3. Diabetes Mellitus

a. Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang timbul karena suatu gangguan dari pankreas, yaitu organ tubuh yang biasa menghasilkan insulin dan sangat berperan dalam metabolisme glukosa bagi sel tubuh yang biasa ditandai dengan naiknya kadar gula darah (hiperglikemik) dan tingginya kadar gula dalam urin (glukosuria). Hal ini disebabkan tubuh kekurangan insulin yang mengakibatkan kelainan metabolisme (Sudewo, 2004).

Nama diabetes mellitus diperoleh dari bahasa latin yang berasal dari kata Yunani, "*Diabetes*" yang berarti pancuran dan "*Mellitus*" yang berarti madu, karena gambaran yang paling nyata dari seseorang penderita diabetes adalah dimana orang tersebut mengeluarkan urin yang mengandung kadar gula yang tinggi (Leslie, 1991).

Definisi lain mengatakan diabetes adalah suatu jenis penyakit yang disebabkan menurunnya hormon insulin yang diproduksi untuk kelenjar pankreas. Penurunan hormon ini mengakibatkan seluruh gula (glukosa) yang dikonsumsi tubuh tidak dapat diproses secara sempurna, sehingga kadar glukosa di dalam tubuh akan naik (Utami, 2003).

b. Klasifikasi Diabetes Mellitus

American Diabetes Association baru-baru ini merevisi klasifikasi dan terminologi diabetes mellitus. Istilah sebelumnya *Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) dan *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) telah diganti dengan tata nama masing-masing menjadi:

1) Diabetes Mellitus Tipe I

Merupakan bentuk diabetes parah yang berhubungan dengan terjadinya ketosis. Merupakan suatu gangguan katabolisme yang disebabkan karena hampir tidak terdapat insulin dalam sirkulasi, glukagon plasma meningkat dan sel-sel pankreas gagal merespon semua stimulus insulinogenik.

2) Diabetes Mellitus Tipe II

Merupakan suatu kelompok heterogen yang terdiri dari bentuk diabetes yang lebih ringan. Sirkulasi insulin endogen cukup untuk mencegah terjadinya ketoasidosis tetapi insulin tersebut sering dalam kadar kurang dari normal atau secara relatif tidak mencukupi karena pekanya jaringan. Obesitas menyebabkan gangguan pada kerja insulin, merupakan faktor resiko pada diabetes tipe ini.

(Katzung, 2002)

3) Diabetes gestasional

Diabetes ini terjadi selama kehamilan dan dapat sembuh atau hilang kemudian. Meskipun bersifat sementara, diabetes gestasional dapat merusak kesehatan bayi maupun ibunya, dan sekitar 20-50% wanita penderita diabetes gestasional yang hidup.

4) Diabetes tipe lainnya

Disebabkan diantaranya karena kerusakan genetik sel beta (autosomal atau mitokondrial), resistensi insulin karena keturunan, penyakit pankreas (pankreas kronis, sistik fibrosis), kerusakan hormon, obat-obatan kimia (Anonim^c, 2008).

c. Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

Dalam jangka pendek penatalaksanaan DM bertujuan untuk menghilangkan keluhan/gejala DM. Sedangkan tujuan jangka panjang adalah untuk mencegah komplikasi. Tujuan tersebut dilaksanakan dengan cara menormalkan kadar glukosa, lipid, dan insulin.

Kerangka utama penatalaksanaan DM antara lain:

1) Perencanaan makan (*meal planning*)

Pada konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) telah ditetapkan bahwa standar yang dianjurkan adalah santapan dengan komposisi seimbang berupa karbohidrat (60-70%), protein (10-15%) dan lemak (20-25%). Jumlah kandungan kolesterol < 300 mg/hari, serat ? 25 g/hari, diutamakan jenis serat larut. Konsumsi garam dibatasi bila terdapat hipertensi. Pemanis dapat digunakan secukupnya (Mansjoer, 1999).

2) Latihan fisik

Latihan fisik atau olah raga teratur dapat memperbaiki pengendalian kadar glukosa karena meningkatkan sensitivitas insulin. Diduga mekanisme terjadi melalui penurunan lemak perut, peningkatan GLUT-4 di otot. Peningkatan aliran darah ke jaringan yang sensitif insulin, dan menurunkan kadar asam lemak bebas (Karyadi, 2006).

3) Obat berkhasiat hipoglikemik

Jika pasien telah melakukan pengaturan makan dan kegiatan jasmani yang teratur, tetapi kadar glukosa darahnya masih belum baik, dipertimbangkan pemakaian obat berkhasiat hipoglikemik (oral/ suntikan) (Mansjoer, 1999).

4. Farmakoterapi Diabetes Mellitus

Pemberian preparat insulin atau obat-obatan hipoglikemik dapat mencegah morbiditas dan mengurangi mortalitas yang berhubungan dengan diabetes (Mycek, dkk., 2001). Indikasi pemakaian obat hipoglikemik oral (OHO) antara lain : diabetes tipe 2 dengan berat badan normal atau lebih, diabetes sesudah umur 40 tahun, diabetes kurang dari 5 tahun, memerlukan insulin dengan dosis kurang dari 40 unit/hari (Karyadi, 2006).

Obat hipoglikemik oral (OHO) saat ini sangat banyak macamnya, yaitu golongan sulfonilurea, biguanid, meglitinide, thiazolidinedione, penghambat alfa-glukoside-acarbose dan insulin sendiri. Cara kerja masing-masing obat berbeda, yaitu meningkatkan sekresi insulin, menurunkan produksi glukosa, atau meningkatkan sensitivitas insulin (Karyadi, 2006).

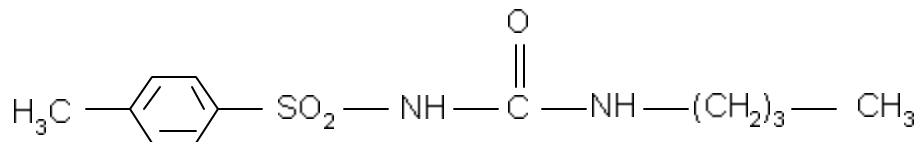
a. Sulfonilurea

Mekanisme kerja sulfonilurea:

- 1) Merangsang pelepasan insulin dari sel β pankreas
- 2) Mengurangi kadar glukagon dalam serum
- 3) Meningkatkan pengikatan insulin pada jaringan target dan reseptor

Contoh obatnya adalah tolbutamid, glimepirid, dan repaglinid.

Tolbutamid diabsorpsi dengan baik tetapi cepat dimetabolisme dalam hati. Masa kerjanya relatif singkat, dengan waktu paruh 4-7 jam dan karena itu merupakan sulfonilurea yang paling aman digunakan untuk pasien diabetes berusia lanjut. Tolbutamid paling baik diberikan dalam dosis terbagi (misalnya : 500 mg sebelum makan dan sebelum tidur), tetapi beberapa pasien hanya memerlukan satu atau dua tablet sehari. Reaksi toksik yang akut jarang terjadi, ruam kulit tidak sering terjadi. Jarang dilaporkan terjadinya hipoglikemia yang berlangsung lama, terutama hanya terjadi pada pasien yang menerima obat tertentu (misalnya : dicumarol, phenylbutazone atau sulfonamide tertentu) yang menghambat metabolisme tolbutamid (Katzung, 2002).



Gambar 1. Struktur Tolbutamide (Katzung, 2002)

b. Biguanid

Berbeda dengan obat golongan sulfonilurea, obat golongan biguanid bekerja dengan cara meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin yang diproduksi oleh tubuh sendiri. Obat ini tidak merangsang peningkatan produksi insulin sehingga pemakaian tunggal tidak menyebabkan hipoglikemia. Contoh obatnya adalah metformin.

Mekanisme kerja yang diusulkan baru-baru ini meliputi:

- 1) Stimulasi glikolisis secara langsung dalam jaringan, dengan peningkatan eliminasi glukosa dari darah
- 2) Penurunan glukoneogenesis hati

- 3) Melambatkan absorpsi glukosa dari saluran cerna dengan peningkatan perubahan glukosa menjadi laktat oleh eritrosit.
- 4) Penurunan kadar glukagon plasma (Katzung, 2002).

c. Meglitinid

Meglitinid merupakan suatu golongan sekretagog insulin yang baru. Obat ini memodulasi rilis insulin sel β dengan mengatur aliran keluar kalium melalui kanal kalium, terjadi tumpang tindih dengan sulfonilurea dalam titik tangkap kerja molekulernya karena meglitinide memiliki dua situs ikatan yang sama dengan sulfonilurea dan satu situs ikatan yang unik.

Obat ini tidak mempunyai efek langsung pada eksositosis insulin dan memiliki kerja yang sangat cepat dengan konsentrasi puncak dan efek puncak dalam waktu sekitar 1 jam setelah pemberian. Karena mula kerjanya yang cepat dan masa kerjanya yang ringkas obat ini dapat digunakan untuk mengontrol perjalanan glukosa. Obat ini dapat digunakan tepat sebelum makan dalam dosis 0,25 – 4 mg, hipoglikemia merupakan resiko apabila menunda waktu makan atau tidak makan atau jika makanan tidak cukup mengandung karbohidrat (Katzung, 2002).

d. Thiazolidinedione

Thiazolidinedione merupakan suatu golongan obat antidiabetes oral yang baru-baru ini dikenalkan yang meningkatkan sensitivitas insulin terhadap jaringan sasaran. Mekanisme aktivitas menyerupai (mimetik) insulin pasca reseptor yang akut seperti pula efek kronis pada transkripsi gen yang termasuk dengan

metabolisme glukosa dan lemak yang dimediasi melalui *peroxisome proliferator-activated receptor- gamma nuclear reseptor*. Contoh obatnya adalah troglitazon, rosiglitazon, pioglitazon (Katzung, 2002).

e. Penghambat alfa glukosidase – acarbose

Golongan ini menurunkan hiperglikemia *postprandial* dengan cara memperlambat penyerapan glukosa di usus. Obat ini tidak mempengaruhi ambilan glukosa atau sekresi insulin dan diminum sebelum makan. Contoh obatnya adalah acarbose (Karyadi, 2006).

f. Insulin

Salah satu efek insulin yang terpenting adalah menyebabkan absorpsi bagian terbesar glukosa setelah makan untuk disimpan segera di dalam hati dalam bentuk glikogen. Kemudian diantara waktu makan, bila insulin tidak tersedia dan konsentrasi glukosa darah mulai turun, maka glikogen hati dipecah kembali menjadi glukosa, yang dilepaskan kembali dalam bentuk darah untuk menjaga konsentrasi glukosa darah agar tidak turun terlalu rendah.

Mekanisme insulin menyebabkan ambilan dan penyimpanan glukosa di dalam hati meliputi beberapa langkah yang hampir serentak:

- a. Insulin menghambat fosforilase, enzim yang menyebabkan glikogen hati dipecah menjadi glukosa
- b. Insulin meningkatkan ambilan glukosa dari darah oleh sel-sel hati
- c. Insulin juga menyebabkan aktivitas enzim yang meningkatkan sintesis glikogen

(Guyton, 1990)

5. Perasan

Cara perasan yang digunakan untuk memperoleh sari perasan. Sebagai material awal dipakai tumbuhan segar yang dihaluskan. Sari perasan adalah larutan dalam air dan memiliki seluruh bahan yang terkandung dalam tumbuhan segarnya, sebanding dengan material awalnya yang tetap tertinggal adalah bahan yang tidak terlarut.

Air memiliki gaya ekstraksi yang menonjol untuk banyak bahan kandungan simplisia yang aktif secara terapeutik, tetapi sekaligus juga mampu mengekstraksi, sejumlah besar bahan basis (Voigt, 1984).

E. LANDASAN TEORI

Daun dan kulit buah mahkota dewa mengandung alkaloid dan saponin. Di samping itu daunnya juga mengandung polifenol, sedangkan kulit buahnya mengandung flavonoid (Djumidi, 1999). Adanya gula yang terikat pada flavonoid cenderung menyebabkan flavonoid lebih mudah larut dalam air (Markham, 1988).

Banyak penelitian telah dilakukan untuk membuktikan kebenaran khasiat buah mahkota dewa ini. Dalam prakteknya untuk mengobati penyakit kencing manis masyarakat memanfaatkan rebusan buah matang mahkota dewa. Pada penelitian yang dilakukan oleh Saragih (2001) menunjukkan adanya efek hipoglikemik terhadap tikus diabetes mellitus tergantung insulin, walaupun efek ini masih lebih kecil dari efek yang ditimbulkan oleh insulin, sedangkan penelitian oleh Primsa (2002) menunjukkan bahwa infusa simplisia da ging buahmahkota

dewa menghasilkan efek hipoglikemik dengan dosis pemberian 241,35 mg/kgbb pada tikus putih jantan yang hiperglikemik, tetapi tidak menurunkan kadar glukosa darah pada tikus normal yang tidak diberi beban glukosa. Pada penelitian Balle (2002) diperoleh hasil bahwa ekstrak etanol 70% simplisia daging buah mahkota dewa tidak memiliki efek hipoglikemik yang bermakna secara statistik terhadap kontrol negatif baik pada tikus normal maupun pada tikus yang diberi beban glukosa. Oleh sebab itu, penulis ingin melakukan penelitian dengan metode yang berbeda, karena kemungkinan penyebab hilangnya efek hipoglikemik buah mahkota dewa adalah jumlah zat aktif dalam ekstrak simplisia yang digunakan tidak sebesar jumlah zat aktif dalam sediaan dari buah segar. Untuk itu dilakukan penelitian terhadap perasan buah segar mahkota dewa. Diharapkan zat aktif yang terkandung dalam buah segar mahkota dewa mampu menurunkan kadar glukosa darah pada kelinci jantan New Zealand.

F. HIPOTESIS

Perasan daging buah Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa* (Scheff.) Boerl.) diduga memiliki efek menurunkan glukosa darah kelinci jantan New Zealand yang dibebani glukosa.